

1U/536492
Rec'd PCT/PTO 25 MAY 2005
PCT/KR 03/02552
RO/KR 29. 11. 2003



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0074119
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 11월 26일
Date of Application NOV 26, 2002

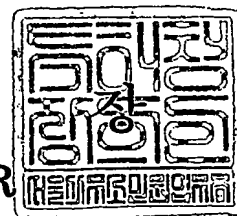
출원 인 : 씨제이 주식회사
Applicant(s) CJ Corp.



2003 년 11 월 20 일

특 허 청

COMMISSIONER



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
CONFORMANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0023
【제출일자】	2002. 11. 26
【국제특허분류】	C07D
【발명의 명칭】	올티프라즈 (O l t i p r a z) 제조방법
【발명의 영문명칭】	Method for preparing oltipraz
【출원인】	
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	2000-021089-8
【대리인】	
【성명】	이태호
【대리인코드】	9-1998-000335-2
【포괄위임등록번호】	2002-008457-9
【대리인】	
【성명】	오국진
【대리인코드】	9-1999-000562-6
【포괄위임등록번호】	2002-049689-9
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김진완
【성명의 영문표기】	KIM, Jin Wan
【주민등록번호】	590902-1038020
【우편번호】	134-061
【주소】	서울특별시 강동구 둔촌1동 주공아파트 406동 304호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최광동
【성명의 영문표기】	CHOI, Kwang Dong

【주민등록번호】	641110-1150219		
【우편번호】	431-050		
【주소】	경기도 안양시 동안구 비산동 삼호아파트 11동 808호		
【국적】	KR		
【발명자】			
【성명의 국문표기】	임지웅		
【성명의 영문표기】	LIM, Jee Woong		
【주민등록번호】	670120-1041820		
【우편번호】	435-040		
【주소】	경기도 군포시 산본동 주공아파트 1025동 402호		
【국적】	KR		
【발명자】			
【성명의 국문표기】	이광혁		
【성명의 영문표기】	LEE, Kwang Hyeg		
【주민등록번호】	510513-1467113		
【우편번호】	463-070		
【주소】	경기도 성남시 분당구 야탑동 목련마을 화성빌리지 702동 402호		
【국적】	KR		
【발명자】			
【성명의 국문표기】	이상호		
【성명의 영문표기】	LEE, Sang Ho		
【주민등록번호】	730101-1232811		
【우편번호】	431-054		
【주소】	경기도 안양시 동안구 부흥동 관악성원아파트 301동 105호		
【국적】	KR		
【심사청구】	청구		
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 이영필 (인) 대리인 이태호 (인) 대리인 오국진 (인)		
【수수료】			
【기본출원료】	15	면	29,000 원
【가산출원료】	0	면	0 원

20020074119

출력 일자: 2003/11/26

【우선권주장료】	0	건	0	원
【심사청구료】	9	항	397,000	원
【합계】	426,000			원
【첨부서류】	1.	요약서·명세서(도면)_1통		

【요약서】

【요약】

본 발명은 메틸 2-메틸-3-(피라진-2-일)-3-옥소프로피오네이트를 톨루엔과 크실렌의 혼합용매 하에서 오황화인과 반응시키는 단계 및 재결정하는 단계를 포함하는 올티프라즈의 제조 방법을 제공한다.

【명세서】

【발명의 명칭】

올티프라즈(O l t i p r a z) 제조방법{Method for preparing oltipraz}

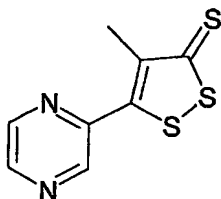
【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 하기 화학식 1의 올티프라즈의 제조방법에 관한 것이다.

<2> 【화학식 1】

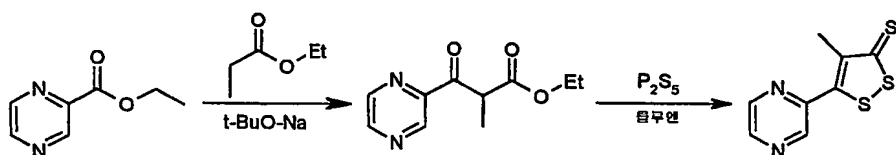


<3> 상기 화학식 1의 구조를 갖는 올티프라즈는 1980년에 룽프랑사에서 주혈흡충(blood flukes)이라는 병원충을 제거하는 효능을 갖는 항주혈흡충증 약물로 개발을 진행하던 약물이었다. 그러나, 임상시험을 진행되던 도중 기존 구충제인 프라지콰텔에 비해 효능이 우수하지 않음이 밝혀지게 되어 개발이 중단되었었다.

<4> 이후, 1990년대에 들어 올티프라즈에 대한 새로운 작용기전을 연구한 결과, 올티프라즈가 HIV중식억제(Prochaska 등, 1995), 암의 예방 및 치료, HBV전사억제(Chi 등, 1998)등에 효능이 있음이 발표되었다.

- 5> 올티프라즈의 제조방법이 롱프랑사의 미국특허 제4110450호에 1978년 발표되었다. 여기에는 두가지의 올티프라즈의 제조방법이 개시되어 있는데, 그 중 하나의 제조방법은 하기 반응식 2와 같다.

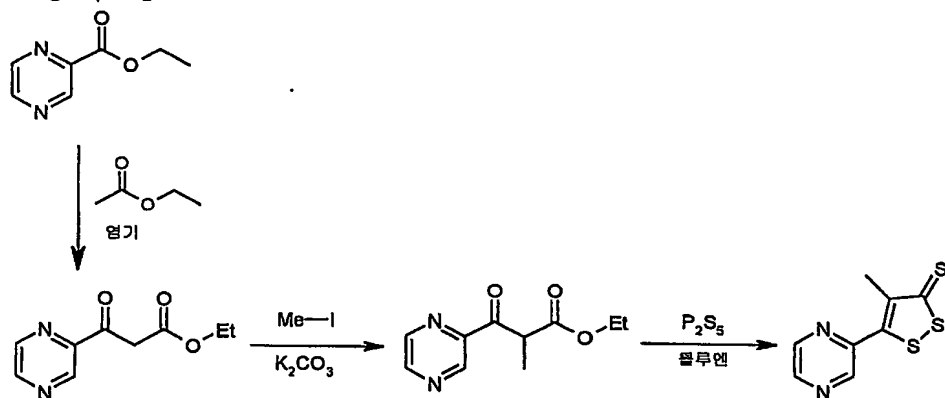
6> 【반응식 2】



- 7> 상기 제조방법에서는 올티프라즈를 합성하는데 18 내지 24시간이 소요되어 반응시간이 너무 길다. 또한, 에틸 피라진-2-카르복실레이트와 에틸 프로피오네이트 간의 클라이젠 축합반응 후에는 컬럼을 이용하여 분리정제하는 공정을 포함하고 있으며, 상기 반응식의 두 단계 반응을 완료한 후의 총수율이 4.2%로 너무 낮아 대량생산을 하기에는 부적절하다.

- 8> 상기 문헌에 개시된 올티프라즈의 또 다른 제조방법은 하기 반응식 3과 같다.

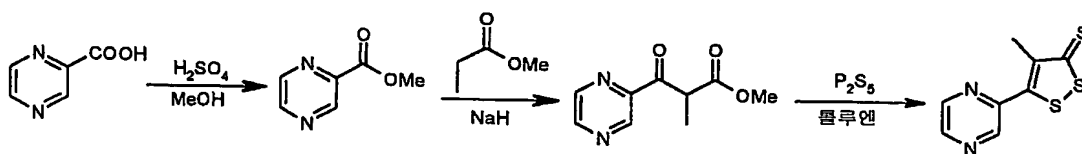
9> 【반응식 3】



- 10> 상기 반응식 3에 따른 제조방법에서는, 반응단계가 한 단계 더 늘어났으며, 상기 반응식 1에 따른 방법과 마찬가지로 총수율이 너무 낮아 대량으로 생산하기 위한 방법으로는 적절하지 않다.

- 11> 또 다른 올티프라즈의 합성방법으로서, 최근 2001년 8월에 공개된 WO 01/09118호에 기재된 올티프라즈의 합성방법은 다음과 같다.

12> 【반응식 4】



- 13> 상기 방법에서는, 클라이센 축합반응시 염기로서 수소화나트륨을 사용하기 때문에 반응 중 수소가 발생하여 폭발 위험성이 있다. 또한 오일에 분산되어 있는 수소화나트륨을 사용하기 위해서는 오일을 제거해야 하는 전처리가 필요하다. 그리고, 디티올티온 고리를 형성하는 반응에서는 과량의 오황화인을 사용하여야 하므로 환경오염적인 측면에서 매우 부정적이다. 뿐만 아니라, 상기 다른 제조방법에서와 같이 반응시간이 길다는 문제점이 존재한다.
- 14> 올티프라즈를 합성하는 공정에서 총수율에 영향을 미치는 단계는 강염기 하에서의 클라이센 축합반응 단계와 오황화인을 사용하여 디티올티온 (dithiolethione) 고리를 합성하는 단계이다.
- 15> 3-옥소에스테르 화합물들의 디티올티온 고리화 하는 반응에 있어서, 오황화인, 로웬슨 시약, 황(S)/오황화인, 또는 헥사메틸디실록산(hexamethyldisiloxane)/오황화인을 사용하는 등 여러 시약을 사용하여 다소 수율을 높이는 방법도 보고된 바 있으나(Tetrahedron Letters 2000, 9965쪽 17~18줄), 질소가 포함된 헤테로고리를 갖는 3-옥소에스테르 생성반응의 수율은 극히 낮았으며 그 중에서도 피라지닐기를 포함하고 있는 올티프라즈의 수율의 10% 이하로 매우 낮았다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

16> 이에, 본 발명자들은 상기 종래기술의 문제점을 해결하고자 지속적인 연구를 수행한 결과, 폭발의 위험성이 없는 강염기를 사용하여 3-옥소에스테르 화합물을 높은 수율로 제조할 수 있고 디티올티온 고리화 반응시간을 효과적으로 단축시킨 제조방법을 개발하여 본 발명을 완성하게 되었다.

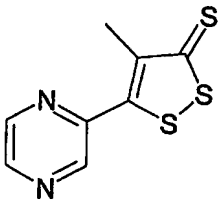
17> 따라서, 본 발명은 올티프라즈의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

【발명의 구성 및 작용】

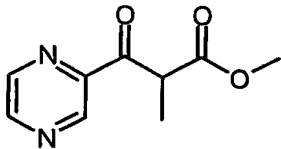
18> 본 발명은 메틸 2-메틸-3-(피라진-2-일)-3-옥소프로피오네이트(화학식 4)를 톨루엔과 크실렌의 혼합용매 하에서 오황화인과 반응시키는 단계 및 재결정하는 단계를 포함하는 올티프라즈(화학식 1)의 제조방법을 제공한다.

19> [화학식 1]

20>



21> 【화학식 4】



22> 상기 혼합용매는 톨루엔 1 용량부에 대하여 크실렌이 1 내지 4 용량부인 것이 바람직하다.

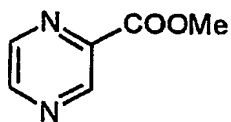
23> 톨루엔과 크실렌의 혼합용매를 사용할 경우, 용매의 끓는점을 높일 수 있었으며, 이로 인해 환류반응시 반응온도를 효과적으로 높일 수 있다. 반응온도가 증가할수록 오황화인의 활성도가 증가하며, 이는 톨루엔, 크실렌, 테트라하이드로퓨란, 메틸렌클로라이드 등을 사용한 결과 반응온도가 높을수록 오황화인의 활성도가 증가하는 것을 통해 알 수 있었다. 그러므로, 상기와 같이 톨루엔과 크실렌의 혼합용매를 사용함으로 반응수율을 높일 수 있다.

24> 또한, 종래의 방법으로는 디티올티온을 형성하는 단계의 반응시간이 18 내지 24 시간이었으나, 상기 혼합용액의 사용으로 반응시간이 4 내지 6시간으로 단축되어 시간상으로도 매우 큰 효율을 갖는다.

25> 상기 반응에서 오황화인은 메틸 2-메틸-3-(피라진-2-일)-3-옥소프로피오네이트 1 당량에 대하여 0.5 내지 3 당량 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 1.05 내지 1.50 당량을 사용한다.

26> 상기 메틸 2-메틸-3-(피라진-2-일)-3-옥소프로피오네이트(화학식 4)는 메틸 피라진-2-카르복실레이트(화학식 3) 및 메틸 프로피오네이트를 강염기의 존재 하에서 클라이센 축합반응에 의해 제조될 수 있다.

27> 【화학식 3】



28> 상기 강염기로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 소듐 t-부톡사이드, 포타슘 t-부톡사이드, 또는 소듐 아마이드 등을 사용할 수 있으며, 이중 포타슘 t-부톡사이드를 사용하는 것이 더욱 바람직하다.

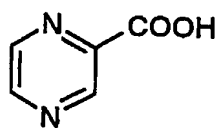
29> 상기 반응의 반응용매로는 통상적으로 유기반응에 사용되는 비반응성 용매, 즉 톨루엔, 메틸렌클로라이드, 또는 테트라하이드로퓨란 등을 사용할 수 있으며, 이중 테트라하이드로퓨란이 더욱 바람직하다.

30> 종래의 방법에서는 상기 클라이센 반응 후에 분리공정이 포함되어 있거나, 반응단계가 늘어 공업적으로 비효율적이었으나, 상기와 같은 최적의 조건으로 반응시켰을 경우에는 분리공정 및 정제공정이 필요없는 높은 순도를 갖는 생성물을 얻을 수 있다. 또한, 단일용매를 사용하여 단순히 증류하여 재사용이 가능하므로 비용절감이 가능하다.

31> 상기 반응에서 강염기는 메틸 피라진-2-카르복실레이트 1 당량에 대하여 1.5 내지 2.5 당량을 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 1.8 내지 2.0 당량을 사용한다.

32> 상기 메틸 피라진-2-카르복실레이트(화학식 3)는 피라진-2-카르복실산(화학식 2)를 황산 등의 산촉매 하에서 메탄올용액에서 환류하면서 에스테르화 반응을 수행함으로써 제조될 수 있다.

33> 【화학식 2】



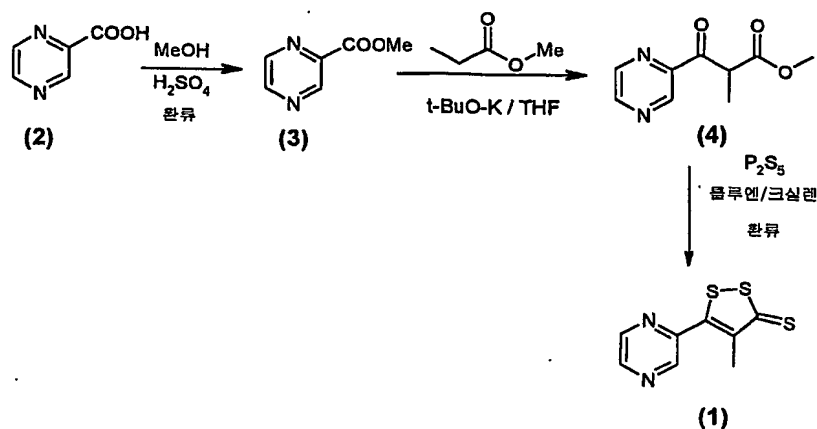
34> 상기 반응에서는 산촉매의 양과 반응시간에 밀접한 관계가 있는 것으로 나타났다. 산촉매의 양을 증가시키면서 반응부산물인 불순물의 증감을 감안하는 연구를 통해 반응시간을 단축하여 선행기술에 비해 생산효율을 증가시켰다.

35> 본 반응에 사용가능한 산촉매로는 통상 공업적으로 사용되는 무기산으로서, 황산, 염산, 인산 등이며 가장 바람직한 산 촉매는 황산이다. 통상 48시간 정도의 환류하는 반응시간이 산촉매량의 증가로 4 ~ 5시간동안 환류하여 불순물의 증가 없이 피라진-2-카르복실레이트를 얻었

다. 바람직한 산촉매의 양은 메틸 피라진-2-카르복실산 1 몰에 대하여 5.8×10^{-3} 내지 25.0×10^{-3} 당량이다.

36> 상기 울티프라즈 합성방법의 바람직한 실시예를 연속적으로 표현하면 다음과 같다.

37> 【반응식 1】



38> 상기 반응이 완료된 후에 최종 생성물인 울티프라즈 조결정의 결정화 용매로는 메탄올, 에탄올, 에틸아세테이드, 또는 아세토니트릴 등을 사용할 수 있으며, 가장 바람직한 용매는 메탄올이다.

39> 상기 울티프라즈 조결정은 아세토니트릴, 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 및 이들의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택된 용매를 사용하여 재결정법에 의해 정제할 수 있다.

40> 재결정 용매로서 아세토니트릴을 사용하는 경우에는, 울티프라즈 조결정 1 중량부에 대하여 아세토니트릴 30 내지 40 용적부를 사용하는 것이 바람직하다.

41> 또한, 재결정 용매로서 N,N-디메틸포름아미드 및 아세토니트릴을 사용하는 경우에는, 울티프라즈 조결정 1 중량부에 대하여 15 내지 20 용적부의 N,N-디메틸포름아미드 및 30 내지 40 용적부의 아세토니트릴을 사용하는 것이 바람직하다.

42> 또한, 재결정 용매로서 N,N-디메틸포름아미드 및 메탄올을 사용하는 경우에는, 울티프라즈 조결정 1 중량부에 대하여 15 내지 20 용적부의 N,N-디메틸포름아미드 및 30 내지 40 용적부의 메탄올을 사용하는 것이 바람직하다.

43> 상기의 범위를 벗어나면 결과물의 수율이 현저히 감소하고 결과물 내에 잔류용매의 문제가 발생할 수 있다.

44> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 보다 구체적으로 설명하지만, 이에 의해 본발명의 범위가 어떤 식으로든지 제한되는 것은 아니다.

45> 실시예 1

46> 메틸 피라진-2-카르복실레이트(화학식 3)

47> 피라진-2-카르복실산 20.0g(805.8mmole)을 메탄올 160ml에 넣고 교반하면서 진한황산 1.0ml를 천천히 적가하였다. 반응액을 80 ~ 85℃에서 5시간 동안 환류하였다. 반응혼합물의 온도를 20 ~ 22℃까지 내린 후 반응액을 25ml까지 농축하였다. 메틸렌클로라이드 80ml, 물 40ml를 가하고 포화 중조 40ml를 천천히 적가해 중화시키면서 pH를 8.5로 조절하였다. 유기층을 분리하고 수층에 메틸렌클로라이드 40ml를 넣고 재추출 하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘으로 수분을 제거, 여과한 후 메틸렌클로라이드 20ml로 세척하였다. 여과액을 농축하여 옅은 갈색의 고체상 표제화합물 21.1g(수율: 94.8%)을 수득하였다.

48> 녹는점 : 60 ~ 61℃

49> 실시예 2

50> 메틸 2-메틸-3-(피라진-2-일)-3-옥소프로피오네이트(화학식 4)

1> 반응기에 테트라하이드로퓨란 1.2L, 포타슘 t-부톡사이드 87.8g(0.78mol)을 넣은 후 0℃로 냉각하였다. 메틸 프로피오네이트 71.5ml(0.74mole)를 적가한 후 0℃에서 30분간 교반하였다. 상기 실시예 1에서 제조한 메틸 피라진-2-카르복실레이트 60g(0.434mole)을 테트라하이드로퓨란 500ml에 녹여 30분간 적가한 후 20 내지 25℃에서 3시간 동안 교반하여 반응시켰다. 반응액에 증류수 0.5L 및 포화 염화암모늄 0.5L를 넣고 30분간 교반하였다. 반응액을 1.0L까지 농축한 후 메틸렌 클로라이드 1.0L로 추출하였다. 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과액을 농축하여 진한갈색의 점성이 있는 오일상의 표제화합물 75.0g(수율: 89.0%)을 얻었다.

2> NMR(δ , CDCl_3): 1.50(d, 3H), 3.65(s, 3H), 4.70(q, 1H), 8.60(d, 1H), 8.80(d, 1H), 9.21(s, 1H)

3> 실시예 3

4> 울티프라즈의 합성 및 재결정

5> 반응기에 톨루엔 300ml 및 크실렌 350ml를 넣고 오황화인 48.0g(216mmole)을 넣고 온도를 120 내지 122℃까지 올렸다. 톨루엔 100ml에 상기 실시예 2에서 제조한 메틸 2-메틸-3-(피라진-2-일)-3-옥소프로피오네이트 40.0g(206mmole)을 녹인 후 적가하였다. 135℃에서 4시간동안 환류하여 반응시켰다. 반응액을 20℃로 냉각시킨 후 증류수 500ml, 메탄올 500ml를 투입하고 28% 암모니아수(대략 51ml)를 가해 pH를 8.5로 올렸다. 유기층을 분리하여 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하고 여과한 후 감압농축 하였다. 메탄올 150ml를 가한 후 1시간 동안 교반하였다. 교반액을 여과하고, 메탄올 100ml로 세척하여 습체인 울티프라즈 조결정(12.0 ~ 13.0g)을 얻었다.

56> 반응기에 울티프라즈 조결정을 넣고 아세토니트릴 400ml를 넣은 다음 80℃로 온도를 올려 용해시킨 후 활성탄 1.4g을 넣었다. 30분간 교반한 후 여과하고 아세토니트릴 100ml로 세척하였다. 20 ~ 25℃에서 2시간 교반하여 결정화시킨 후 10℃에서 1시간 더 교반하였다. 생성된 결정을 여과하고 아세토니트릴 20ml로 세척하였다. 40℃에서 진공건조하여 순도가 99.5%이상인 울티프라즈를 6.37g(수율: 13.6%)을 수득하였다.

57> NMR(δ , CDCl_3): 2.51(s, 3H), 8.70(d, 1H), 8.80(d, 1H), 9.21(s, 1H)

58> 실시예 4

59> 울티프라즈의 재결정

60> 반응기에 상기 실시예 3에서와 동일한 방법으로 제조한 울티프라즈 조결정 및 N,N-디메틸포름아미드 180ml를 넣고 80℃로 온도를 올려 용해시킨 후 활성탄 1.4g을 넣었다. 30분간 교반한 후 여과하고 N,N-디메틸포름아미드 20ml로 세척하였다. 80℃에서 아세토니트릴 360ml를 적가한 후 20 내지 25℃에서 2시간동안 교반하여 결정화시킨 후 10℃에서 1시간 더 교반하였다. 생성된 결정을 여과하고 아세토니트릴 20ml로 세척하였다. 40℃에서 진공건조하여 순도가 99.6%이상인 울티프라즈 7.15g(수율: 15.6%)을 수득하였다.

61> NMR(δ , CDCl_3): 2.51(s, 3H), 8.70(d, 1H), 8.80(d, 1H), 9.21(s, 1H)

62> 실시예 5

63> 울티프라즈의 재결정

64> 반응기에 실시예 3에서와 동일한 방법으로 제조한 울티프라즈 조결정 및 N,N-디메틸포름아미드 180ml를 넣은 다음 80℃로 온도를 올려 용해시킨 후 활성탄 1.4g을 넣었다. 30분간 교반한 후 여과하고 N,N-디메틸포름아미드 20ml로 세척하였다. 80℃에서 메탄올 360ml를 적가한

후 20 ~ 25℃에서 2시간 교반하여 결정화시킨 후 10℃에서 1시간 더 교반하였다. 생성된 결정을 여과하고 메탄올 20ml로 세척하였다. 40℃에서 진공건조하여 순도가 99.6%이상인 울티프라즈를 7.53g(수율: 16.1%)을 수득하였다.

35> NMR(δ , CDCl_3): 2.51(s, 3H), 8.70(d, 1H), 8.80(d, 1H), 9.21(s, 1H)

【발명의 효과】

66> 본 발명의 제조방법에 따르면, 수소발생으로 인한 가스폭발의 위험이 있고 반응시간이 단축될뿐만 아니라 중간공정에서 불순물의 분리 및 정제공정이 필요없어, 보다 경제적이면서 대량생산에 적합한 울티프라즈 제조가 가능하다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

메틸 2-메틸-3-(피라진-2-일)-3-옥소프로피오네이트(화학식 4)를 톨루엔과 크실렌의 혼합용매 하에서 오황화인과 환류반응시키는 단계 및 재결정하는 단계를 포함하는 올티프라즈의 제조방법.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 상기 혼합용매는 톨루엔 1 용량부에 대하여 크실렌이 1 내지 4 용량부인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서, 상기 메틸 2-메틸-3-(피라진-2-일)-3-옥소프로피오네이트는 메틸 피라진-2-카르복실레이트 및 메틸 프로피오네이트를 강염기의 존재 하에서 축합반응시켜 제조된 것임을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 4】

제 3 항에 있어서, 상기 강염기는 포타슘 t-부톡사이드인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 5】

제 3 항에 있어서, 상기 축합반응의 용매는 테트라하이드로퓨란인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 6】

제 1 항에 있어서, 재결정 용매가 아세토니트릴, 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 및 이들의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

【청구항 7】

제 6 항에 있어서, 울티프라즈 조결정 1 중량부에 대하여 아세토니트릴 30 내지 40 용적부를 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 8】

제 6 항에 있어서, 울티프라즈 조결정 1 중량부에 대하여 15 내지 20 용적부의 N,N-디메틸포름아미드 및 30 내지 40 용적부의 아세토니트릴을 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 9】

제 6 항에 있어서, 울티프라즈 조결정 1 중량부에 대하여 15 내지 20 용적부의 N,N-디메틸포름아미드 및 30 내지 40 용적부의 메탄올을 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.